

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. med. Gustav Kuschinsky

Über die Wirkung herzwirksamer Bisguanylhydrazone auf den Veratrineffekt am Frosch-Sartoriusmuskel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von

Hans Michael Jennewein

aus Wiesbaden

1968

Mainz 1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554813_0047

Über die Wirkung herzwirksamer Bisguanylhydrazone auf den Veratrineffekt am Frosch-Sartoriusmuskel

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von

Hans Michael Jennewein
aus Wiesbaden

Mainz 1967

Ober die Wirkung

herzweihamer Biegunghydrone auf den
Veratrinhalt im Frosch-Sarkomer

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades
der Höheren Schulischen
den Johannes Gutenberg
Münster



Dekan: Professor Dr. Dr. Thews

Referent: Professor Dr. G. Kuschinsky

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 10. 1968

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG.....	1
a) Veratrin.....	1
b) Veratrineffekt.....	2
c) Antagonistische Beeinflussung des Veratrineffekts...	5
B. METHODIK.....	10
a) Versuchsanordnung.....	10
b) Auswertung.....	11
C. VERSUCHSERGEBNISSE.....	14
a) Veratrinkontrolle und Vergleichssubstanzen.....	14
b) Herzglykosidartig wirkende Bisguanylhydrazone.....	16
c) Tyraminartig wirkende Guanylhydrazone und Tyramin...	23
d) α, β -Angelikalakton und Coffein.....	26
D. BESPRECHUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE.....	28
E. ZUSAMMENFASSUNG.....	30
Literaturverzeichnis.....	31

A. EINLEITUNG

a) Veratrin

Der Veratrineffekt ist eine durch Veratridin hervorgerufene Muskelzuckungsabnormität des elektrisch gereizten quergestreiften Muskels. Außer durch das Reinalkaloid Veratridin, welches schwer zu beschaffen ist, kann der Veratrineffekt auch durch Veratrin hervorgerufen werden, das in der vorliegenden Untersuchung überwiegend benutzt wurde. Es enthält die Gesamtalkaloide aus dem Samen von *Schoenocaulon officinale* (auch *Veratrum sabadilla* genannt). Veratrin besteht hauptsächlich aus Veratridin, Cevadin und etwas Veracevin. Dagegen enthält *Veratrum* die Extrakte von *Veratrum album* oder *Veratrum viride* mit einer größeren Anzahl der bekannten Veratrumalkaloide (41).

Die Veratrumalkaloide lassen sich chemisch in drei Gruppen einteilen (34, 59). 1. Die Glykoalkaloide: Zu ihnen gehören Veratrosin (Alkamin: Veratramin), Pseudojervin (Alkamin: Isojervin) und Isorubijervin). Der Zucker ist jeweils D-Glukose. 2. Esteralkaloide: Hier finden sich drei Ester des Zygadenin und vier Ester von Veracevin, zu denen auch Cevadin (Säure: Angelikasäure) und Veratridin (Säure: Veratrumssäure) zählen. Außerdem gehören elf Ester des Germens und vier Ester des Protoverins in diese Gruppe, zu denen auch Protoveratrin A und B gehören, die auf die Muskulatur einen ähnlichen, aber flüchtigeren Einfluß als Veratridin haben (13). 3. Alkamine: Hierzu gehören Rubijervin, Isorubijervin und das für den Veratrinantagonismus bedeutsame Veratramin sowie Jervin, Zygadenin, die Cevan-Gruppe und einige weitere Alkamine.

b) Veratrineffekt

Der Veratrineffekt besteht aus einer initialen Zuckung des elektrisch gereizten quergestreiften Muskels, die weitgehend der normalen Muskelzuckung gleicht, und einer länger anhaltenden Nachkontraktion. Diese sekundäre Kontraktion wird in der angloamerikanischen Literatur als "Veratrine Response", abgekürzt VR (81), bezeichnet. Die VR kann mit der initialen Zuckung zu einer eingipfeligen Veratrinzuckung verschmelzen; als charakteristisch gilt jedoch die zweigipfelige Form (10, 41).

BEZOLD und HIRT (10) und PREVOST (62) entdeckten 1867 unabhängig voneinander die Veratrinzuckung am Froschmuskel. Sie gaben eine allgemeine Übersicht über die Veratrinwirkung auf Nerven, Herz und Kreislauf und unterschieden bereits zwischen zwei typischen Muskelzuckungen und deren antagonistische Beeinflussung durch erhöhte Reizfrequenz. Die verschiedenen Formen der Veratrinzuckung und ihre Gesetzmäßigkeiten wurden genauer von MOSTINSKY (55) untersucht. Er fand rechtwinkelige, zweigipfelige und verschmolzene Zuckungsformen, wobei die letzte der höchsten Veratrinkonzentration entsprach. Durch Variation der Veratrinkonzentration, der Reizstärke und der Reizfrequenz konnte er die einzelnen Formen ineinander überführen. Zu ähnlichen Ergebnissen waren FICK und BOEHM (21) und OVEREND (61) gekommen, wobei letzterer sogar fünf Formen der Veratrinzuckung unterschied. BOEHM (13) zeigte dann, daß bei noch höheren Dosen von Veratrin wieder die zweigipfelige Form erschien. Unter Umständen erhielt er überhaupt keine Veratrinzuckung mehr, sondern nur noch "normale" Zuckungen, wobei der Muskel jedoch schnell völlig unerregbar wurde. Über die Art der Veratrinzuckung wurde eine Reihe von Theorien

gebildet, so z.B. die sehr bald von CARVALLO und WEISS (15) widerlegte Zweifasertheorie von BIEDERMANN (12) und OVEREND (61), die die Veratrinzuckung durch schnelle und langsame Fasern erklären wollten. MÜLLER (56) hingegen glaubte, daß Stoffwechselbeziehungen eine Rolle spielen. Er wies im übrigen darauf hin, daß auf dem Höhepunkt der Veratrinzuckung der Muskel refraktär ist.

Noch größer war die Unsicherheit, ob die Veratrinzuckung durch Kontraktur oder Tetanus zu erklären sei. Obwohl HOFFMANN (32) bereits 1912 mit dem Einthovenschen Seitengalvanometer eindeutig Oszillationen nachwies und somit die schon von BEZOLD und HIRT (10) geäußerte Vermutung über die tetanische Natur der Veratrinzuckung bestätigte, gab es noch eine Reihe von Untersuchern (24, 25, 66), die die Veratrinzuckung für eine Kontraktur hielten. Eine Erklärung für diese Auffassung liegt darin, daß z.B. RIESSER und RICHTER (66) nur eine Hälfte des Muskels vergifteten und reizten, wobei die unvergiftete Hälfte nur eine normale Zuckung zeigte. Hieraus schlossen sie, daß kein Tetanus vorliegen könne. Die richtige Erklärung für dieses Phänomen liegt jedoch darin, daß hohe Konzentrationen von Veratrin die Erregungsleitung blockieren, so daß die Oszillation die unvergiftete Hälfte nicht erreichen konnte (46). Mit der Verfeinerung der Untersuchungsmethoden konnten die Oszillationen, die den mechanischen Veränderungen zugrunde liegen, immer deutlicher demonstriert werden (8, 19, 32, 46, 68, 81), so daß sich die Tetanustheorie (10, 32, 47) als richtig erwies.

Die Untersuchung der VR mit neuen, z.B. elektrophysiologischen Methoden, ergibt folgende Vorstellungen: Veratridin hat einen deut-

lichen Effekt auf das Ruhepotentials, das es dosisabhängig senkt (22, 75, 81). Dieser Wirkung entsprechen Veränderungen der Ionenströme, die am protoveratrinisierten Froschmuskel mit radioaktiv markierten Ionen nachgewiesen wurden (1). Während der Ca^{47} -Einstrom erniedrigt ist, ist als wichtigster Punkt der des Na^{24} stark erhöht. Der Ausstrom des Ca^{47} und andeutungsweise der des K^{42} ist ebenfalls erhöht.

Die Veratridinwirkung auf den Erregungsablauf demonstrierten WITT und SWAINE (81) nach der Methode von NASTUK und HODGKIN (1950) mit intrazellulären Mikroelektroden. Das Aktionspotential, das der initialen Zuckung entspricht, zeigt keinen Overshoot, sondern lediglich eine Depolarisation bis ungefähr - 45mV. Es folgt ihm eine verlängerte postexcitatorische Depolarisation, der sich langsam abklingende Oszillationen aufsetzen. Diese Oszillationen rufen anscheinend den VR-Tetanus hervor. Ebenso wie die Oszillationen wurde auch die postexcitatorische Depolarisation von zahlreichen Autoren beschrieben (8, 19, 32, 46, 68, 73, 81).

Die Reizzeitspannungskurve wird ebenfalls durch Veratrin verändert (33, 37). Um die VR hervorzurufen, ist sowohl eine Erhöhung der Rheobase als auch eine Verlängerung der Chronaxie notwendig. Die Reizzeitspannungskurve der Initialzuckung gleicht der einer normalen Muskelzuckung. Darstellungen der übrigen Wirkungen finden sich in den Übersichtsartikeln (11, 13, 41, 63).

c) Antagonistische Beeinflussung des Veratrineffekts

Die Veratrinzuckung läßt sich durch viele verschiedene Faktoren antagonistisch beeinflussen. Es wird jedoch nur den Veränderungen oder Stoffen eine Antiveratrinwirkung zugeschrieben, die lediglich die VR antagonisieren, während ihr Einfluß auf die Initialzuckung möglichst gering sein sollte. So haben Natriumcyanid, Dinitrophenol, Jodacetat, Sauerstoffmangel (81) sowie Veratrin selbst in hohen Konzentrationen (13) keine Antiveratrinwirkung, da sie beide Komponenten der Veratrinzuckung unspezifisch unterdrücken.

Eine Reihe von physikalischen Veränderungen weist jedoch eine Antiveratrinwirkung auf, wie z.B. Temperaturniedrigung (9, 48), erhöhte Reizfrequenz (10, 47, 55, 62), erniedrigte Reizstärke (13, 47), Anelektrotonus (22, 73) und möglicherweise erhöhte Belastung (61, 82).

Pharmakologisch läßt sich die VR auf zwei Arten antagonisieren, für die Chinin oder Chinidin einerseits und die Herzglykoside andererseits als Beispiele gelten können. Vorbehandlung mit Chiridin führt zu einer dosisabhängigen Dämpfung der VR, die schließlich bei höheren Konzentrationen völlig unterdrückt wird. Auch eine länger dauernde Reizung mit einer erhöhten Frequenz führt dann nicht mehr zum Auftauchen einer sich summierenden VR. Gibt man Chinidin zu einem Zeitpunkt zu, in dem sich die VR bereits voll entwickelt hat, so wird diese schnell völlig unterdrückt und die normale Zuckung taucht wieder auf. Auf diese Art wirkt eine große Anzahl äußerst unterschiedlicher Verbindungen. Es sind dies zunächst die als Antiaccelerans-Stoffe (38, 39, 40, 42, 45) bekannten Verbindungen wie Chinin, Chinidin (23, 30, 43, 57, 58, 76),

Veratramin (43) und Reserpin (4). Außerdem zeigen zahlreiche Lokalanästhetika wie Procain, Cocain, Lidocain sowie Orthoform u.v.a. diese Form der Antiveratrinwirkung (6, 22, 31, 36, 65, 72, 74, 75). Gleichfalls finden sich in dieser Gruppe Physostigmin (27, 36, 57, 58, 80), Atropin (27, 50, 57, 58, 65, 76), Pilocarpin (50), Ergotoxin (57, 58), Cumarin (7) sowie mehrere Antimalariamittel (3, 5), 4-substituierte Indole (29), Santonin (76) und Kampfer (77). Es werden sogar Chlorpromazin, Morphin, Codein (6) und Äther (49) als "chinidinartige" Antiveratrinsubstanzen beschrieben.

Auch durch Veränderungen des Elektrolytgehaltes der Lösung, die das Präparat umspült, kann die VR antagonistisch beeinflusst werden, z.B. durch Na^+ -Konzentrationserniedrigung (durch Cholin ersetzt) (36, 75), Erniedrigung der K^+ -Konzentration (14, 31, 75, 67, 76), Erhöhung der Ca^{++} -Konzentration und Erhöhung der Mg^{++} -Konzentration (31, 76). Eine CO_2 -Spannungserhöhung und eine pH-Erniedrigung wirken gleichfalls antagonistisch (47). Keinen Effekt auf die VR haben Neostigmin (23, 27, 70), Acetylcholin (23, 27), Curare (23, 47, 55, 65, 82) und Barium-Ionen (76). Nikotin (23) und Coffein (76) sollen fördernd auf die VR wirken.

Die Herzglykoside, deren VR-Antagonismus erstmals von LANGLEY und MINES 1908 (54) für Strophantin entdeckt wurde, haben eine spezielle andersartige Wirkung auf den Verlauf der VR (2, 20, 43). Im Gegensatz zur "chinidinartigen" Antiveratrinwirkung kann die Vorbehandlung der Frosch-Sartoriusmuskeln mit Herzglykosiden das Auftreten einer VR nicht verhindern. Die VR wird durch niedrige Substanzkonzentrationen sogar zunächst gefördert. Dann kommt es nach eini-

ger Zeit zu einem Abfall der VR und schließlich zu einer Unterdrückung, d.h. zu einer Restitution der normalen Muskelzuckung. Auch bei einer Frequenz von 1 Hz zeigt sich keine kurzfristige Summation, die als Ausdruck einer schwachen Veratrinwirkung aufzufassen wäre. KRAYER und GEORGE (43), die Versuche mit Oubain und Digoxin durchführten, äußerten bereits die Hypothese, daß diese typische Beeinflussung der VR charakteristisch für die gesamte Gruppe der Herzglykoside sei. Dies wurde von ARORA (2) und FLACKE (20) bestätigt. ARORA zeigte den typischen Verlauf der VR bei Digoxin, Oubain, k-Strophanthin, k-Strophanthoside, Scillaren B und Bufotoxin. Wie er am Strophanthidin demonstrieren konnte, ist lediglich das Aglycon für den Effekt von Bedeutung. Chemische und stereochemische Veränderungen, die die Herzwirkung aufheben oder herabsetzen, heben auch den typischen Antiveratrineffekt auf. Dies war der Fall für das schwächer wirksame Dihydrostrophanthidin und die unwirksamen Verbindungen iso-Strophanthidin und allo-Strophanthidin. FLACKE erweiterte diese Befunde, indem er die Erythrophleum-Alkaloide Coumingin, Erythrophlein, Cassain und Cassaidin testete, die alle wie Herzglykoside positiv inotrop wirken (16, 51, 78). Es zeigte sich, daß die am Säugetierherzen am stärksten "herzglykosidartig" wirkende Verbindung auch die ausgeprägteste "herzglykosidartige" Antiveratrinwirkung aufwies. So war in beiden Fällen Coumingin das am stärksten und Cassaidin das am schwächsten wirkende Alkaloid.

Die Bisguanylhydrazone stellen eine neue Gruppe "herzglykosidartig" wirkender Substanzen dar, wie ihre Wirkungen auf die Herzmuskulatur verschiedener Species, auf das celluläre Calcium und die Ionenpumpe von Kälteerythrocyten zeigten (17, 18). In der letzten

Zeit ist eine homologe Reihe von Bisguanylhydrazonen synthetisiert worden (s. Tab.1). Die pharmakologische Untersuchung dieser Phenylalkylätherderivate ergab, daß die im Ring nicht methylierte Verbindung indirekt sympathomimetisch, "tyraminartig" und das substituierte Derivat "herzglykosidartig" wirkt (28). "Tyraminartig" wirkt außerdem das Monoguanylhydrazon des p-Hydroxy-benzaldehyds (28).

Tab.1

Chemischer Name	Abkürzg.	Wirkung auf das Warmblüterherz
3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyl-diphenyl-bisguanylhydrazon-dinitrat	BG 60	herzglykosidartig (18)
Progesteronbis-guanylhydrazon-dinitrat	BG 31	herzglykosidartig (17)
p-Aceto-m-methyl-phenyl-acetonyl-äther-bisguanylhydrazon-dinitrat	BG 85	herzglykosidartig (28)
p-Aceto-phenyl-acetonyl-äther-bisguanylhydrazon-dinitrat	BG 81	indirekt sympathomimetisch (28)
Parahydroxybenzaldehyd-monoguanylhydrazon-dinitrat	MG 41	indirekt sympathomimetisch (28)
Tyramin		indirekt sympathomimetisch
Δ ¹¹ -Angelikalakton		keine Wirkung (16)
Coffein		positiv inotrop

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob auch mit der von ARORA (2) und FLÄCKE (20) beschriebenen Methode die "herzglykosidartige" Wirkung von Bisguanylhydrazonen nachgewiesen werden und der Unterschied zwischen den "tyramin-" und "herzglykosidartig" wirkenden Guanylhydrazonen gezeigt werden kann.

Da Tyramin der typische Vertreter der indirekten Sympathomimetika ist, wurde seine Wirkung auf die VR ebenfalls untersucht. Um die Wirkung eines Laktons an diesem Präparat zu testen, untersuchten wir auch noch $\alpha\beta$ -Angelikalakton. Es führt beim Froschherz zum systolischen Stillstand, zeigt jedoch keine entsprechenden Effekte am Warmblüterherzen (16) und hemmt auch nicht die Ionenpumpe der Erythrocytenmembran (35). Schließlich sollte als nicht "herzglykosidartig" wirkende Substanz mit positiv inotroper Wirkung Coffein untersucht werden. Als Vergleichssubstanzen dienten Chinidin, k-Strophanthin und Digitoxigenin.

B. METHODIK

a) Versuchsanordnung

Die hier verwendete Methode wurde erstmals von KRAYER und GEORGE (43) beschrieben und von ARORA (2) und FLACKE (20) gleichfalls benutzt. Als Versuchstiere dienten *Ranae temporariae* beiderlei Geschlechts. Es wurden beide Sartoriusmuskeln eines Tieres präpariert und in je ein von Carbogen durchperlttes Bad von 70 ml aufgehängt, das Bikarbonat-Pufferlösung (44, 53) folgender Zusammensetzung enthielt: 0,5% Natriumchlorid; 0,014% Kaliumchlorid; 0,011% Calciumchlorid (wasserfrei) und 0,2% Natriumhydrogenkarbonat. Die Muskeln wurden direkt mit Platinelektroden gereizt. Die elektrische Reizung erfolgte mit Rechteckimpulsen. Die Impulsbreite betrug 0,5 msec., und die Intensität entsprach einer supramaximalen Reizung. Die Kontraktionen wurden über einen Schreibhebel auf Rußkymographien registriert. Bei dieser in etwa isotonischen Zuckungsregistrierung war ein Hebeldrehmoment von 2 pcm zu überwinden. Die Kymographien wurden nur jeweils während der Zuckungsregistrierung ungefähr 10 sec. lang gleichzeitig angestellt, wobei die Trommelgeschwindigkeit 44mm/min. betrug. Vor Versuchsbeginn äquilibrierten die Muskeln zunächst 30 Minuten bei elektrischer Reizung. Dann wurden 15 Minuten lang die alle 2 Minuten erfolgenden Muskelzuckungen registriert und nach dieser Zeit die zu untersuchende Substanz in das Bad des einen Muskels in der entsprechenden Menge zupipettiert. Der andere von demselben Frosch stammende Muskel diente als Kontrolle. Nach weiteren 15 Minuten wurde die VR durch Veratrin oder Veratridin in einer Konzentration von 10^{-7} g/ml an beiden Muskeln hervorgerufen.

Am Ende des Versuchs wurden die Muskeln 10 Sekunden lang bei einer Frequenz von 1 Hz gereizt. Alle Versuche wurden bei einer Zimmertemperatur von 22° - 25°C durchgeführt. Die zu untersuchenden Substanzen wurden unter Erwärmen in einer Konzentration von 10^{-3}g/ml gelöst. Die endgültige Lösung enthielt noch die Ionen entsprechend der Bikarbonat-Pufferlösung. Die durchschnittliche Versuchsdauer betrug 60 Minuten, wobei die Veratrinzugabe den zeitlichen Ausgangspunkt darstellte.

b) Auswertung

Die Unterscheidung zwischen "herzglykosidartigem" und "chininartigem" Antiveratrineffekt erfolgte beobachtungsgemäß und wurde entsprechend bei den einzelnen Substanzen beschrieben.

Aus Gründen der Anschaulichkeit wurden die Mittelwerte bei den einzelnen Konzentrationen und Zeiten berechnet und zeichnerisch dargestellt. Hierzu wurden in der Regel die Ausschlagshöhen der "Veratrine Responses" nach 2, 6, 14, 20, 30, 40 und 60 Minuten gemessen. Die Standardabweichungen der Mittelwerte wurden nach der Methode von LORD (51) geschätzt ($\bar{x} \pm s\bar{x}$).

Um die Verhältnisse bei der Unterdrückung des Veratrineffekts quantitativ genauer zu erfassen, wurde eine Korrelations- und Regressionsrechnung durchgeführt. Dieser Prüfung wurden die Meßwerte nach 40 Minuten unterzogen, da zu früheren Zeitpunkten der maximale Ausschlag oft noch nicht erreicht ist und zu späterem Zeitpunkt die Ausschlagshöhen durch zuweilen auftretende Kontrakturen schlecht exakt bestimmbar wurden. Es sollte gezeigt werden, daß bei wirksa-

men Vorbehandlungen der Korrelationsfaktor r kleiner wird und schließlich bei vollständiger Unterdrückung den Wert 0 erreicht. Bei einer unwirksamen Konzentration der Vorbehandlung sollten die Ausschläge der behandelten Muskeln hoch mit denen der Kontrollmuskeln korrelieren. Die Berechnung wurde mit Hilfe der Rechenvor-
drucke des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation vorgenommen. Da die Anzahl der Versuche pro Konzentration sehr klein war (durchschnittlich 4), jedoch zur Beschreibung eines eventuell vorhandenen "herzglykosidartigen" Antiveratrineffekts ausreichten, waren statistisch gesicherte (signifikante) Werte des Korrelationsfaktors r nur schwer zu erreichen. Dennoch glauben wir, daß die gefundenen Werte in dem Sinne zu interpretieren sind, daß die Veränderungen durch die Substanzen sich bei weiterer Erhöhung der Versuchsanzahlen voraussichtlich auch sichern ließen (s. Tab.2).

Tab.2

BG 60				BG 81			
Konz. m	r	n	P	Konz. m	r	n	P
10^{-4}	0,03	7	-	$8,2 \cdot 10^{-4}$	0,00	4	-
$5 \cdot 10^{-5}$	0,49	6	-	$3,3 \cdot 10^{-4}$	0,12	8	-
$2 \cdot 10^{-5}$	0,81	6	-	$1,6 \cdot 10^{-4}$	0,54	4	-
10^{-5}	0,84	6	-	$8,2 \cdot 10^{-5}$	0,93	4	-
$2 \cdot 10^{-6}$	0,86	4	-	$3,3 \cdot 10^{-5}$	0,96	4	++
BG 31				MG 41			
Konz. m	r	n	P	Konz. m	r	n	P
10^{-4}	0,73	4	-	10^{-3}	0,62	4	-
$5 \cdot 10^{-5}$	0,60	6	-	$4 \cdot 10^{-4}$	0,80	4	-
$2 \cdot 10^{-5}$	0,22	5	-	$2 \cdot 10^{-4}$	0,92	4	-
10^{-5}	0,92	4	-	10^{-4}	0,99	4	-
$2 \cdot 10^{-6}$	0,95	5	-	$4 \cdot 10^{-5}$	0,93	4	-
BG 85				Tyramin			
Konz. m	r	n	P	Konz. m	r	n	P
$9,5 \cdot 10^{-4}$	0,00	5	-	$3,6 \cdot 10^{-3}$	0,00	4	-
$3,8 \cdot 10^{-4}$	0,32	7	-	$1,8 \cdot 10^{-3}$	0,84	4	-
$1,9 \cdot 10^{-4}$	0,35	6	-	$7,3 \cdot 10^{-4}$	0,86	4	-
$9,5 \cdot 10^{-5}$	0,62	4	-	$3,6 \cdot 10^{-4}$	0,92	4	-
$3,8 \cdot 10^{-5}$	0,97	4	-	$1,8 \cdot 10^{-4}$	0,98	4	-
$1,9 \cdot 10^{-5}$	0,93	4	-				
d'Angelikalakton				Chinidin			
Konz. m	r	n	P	Konz. m	r	n	P
10^{-3}	0,00	4	-	$1,3 \cdot 10^{-5}$	0,86	4	-
$5,1 \cdot 10^{-4}$	0,57	4	-	$6,4 \cdot 10^{-6}$	0,88	4	-
$2,6 \cdot 10^{-4}$	0,97	3	+	$3,2 \cdot 10^{-6}$	0,88	4	-
10^{-4}	0,78	4	-	$1,3 \cdot 10^{-6}$	0,93	4	-

+ = auffällig; $P < 5\%$

++ = gesichert; $P < 1\%$

- = nicht gesichert

C. VERSUCHSERGEBNISSE

a) Veratrinkontrolle und Vergleichssubstanzen

Bei den nur mit Veratrin 10^{-7} g/ml behandelten Muskeln ergaben sich folgende Meßergebnisse (angegeben $\bar{x} \pm s\bar{x}$ in VR%): 2 min: 10 ± 1 ; 6 min: 60 ± 5 ; 14 min: 91 ± 7 ; 20 min: 96 ± 7 ; 30 min: 99 ± 7 ; 40 min: 100 ± 7 ; 60 min: 100 ± 8 . Die VR ließ sich nicht gut ausspülen, so daß für jeden Versuch ein frischer Muskel genommen wurde.

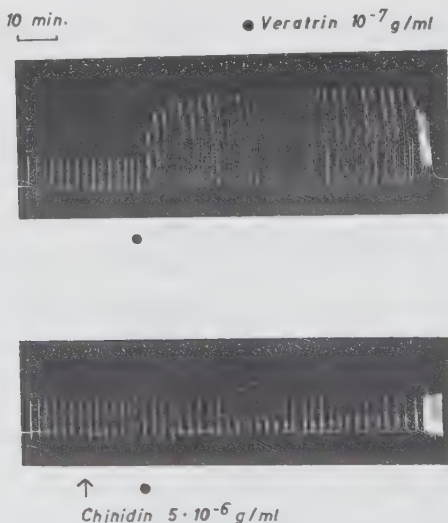


Abb.1: Isotonische Kontraktionsregistrierung zweier Frosch-Sartoriusmuskeln. Die elektrische Reizung erfolgt alle 2 Minuten und zum Schluß jede Sekunde. Die untere Abbildung zeigt eine "chinidinartige" Beeinflussung der VR, während die obere Abbildung die Kontrolle zeigt.

Chinidin wurde als Vergleichssubstanz und typischer Vertreter des "chinidinartigen" VR-Antagonismus benutzt (s. Abb. 1). Es wurden je vier Versuche bei den Konzentrationen $1,3 \cdot 10^{-5} \text{ m}$; $6,4 \cdot 10^{-6} \text{ m}$; $3,2 \cdot 10^{-6} \text{ m}$ und $1,3 \cdot 10^{-6} \text{ m}$ durchgeführt. Bei der Konzentration $1,3 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ wurde die VR in zwei Fällen durch die Vorbehandlung unterdrückt und in zwei Fällen sehr stark gedämpft. Dies entspricht den Versuchsergebnissen von KRAYER (45). Bei den übrigen Versuchen nahm der antagonistische Effekt mit fallender Konzentration ab, wobei $1,3 \cdot 10^{-6} \text{ m}$ unwirksam zu sein schien. Eine Erhöhung der Einzelzuckung durch Chinidin (68, 75) war bei $1,3 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ andeutungsweise vorhanden.

Digitoxigenin (s. Abb. 2) und k-Strophanthin dienten als Vertreter der Substanzen, die die VR "herzglykosidartig" beeinflussen. Neben zwei Versuchen mit niedrigeren Konzentrationen wurden fünf Versuche mit Digitoxigenin bei einer Konzentration von $1,3 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ durchgeführt. Hierbei war in allen Fällen der typische Antagonismus zu beobachten. Mit k-Strophanthin wurden je ein Versuch mit 10^{-6} g/ml und $5 \cdot 10^{-6} \text{ g/ml}$ und vier Versuche mit $7,5 \cdot 10^{-6} \text{ g/ml}$ durchgeführt, wobei ebenfalls die VR in der typischen Weise antagonisiert wurde. Den höchsten Ausschlag erreichte die VR nach etwa 20 Minuten. Die normale Muskelzuckung wurde bei Digitoxigenin zwischen 30 und 70 Minuten und bei k-Strophanthin nach etwa 110 Minuten wiederhergestellt.

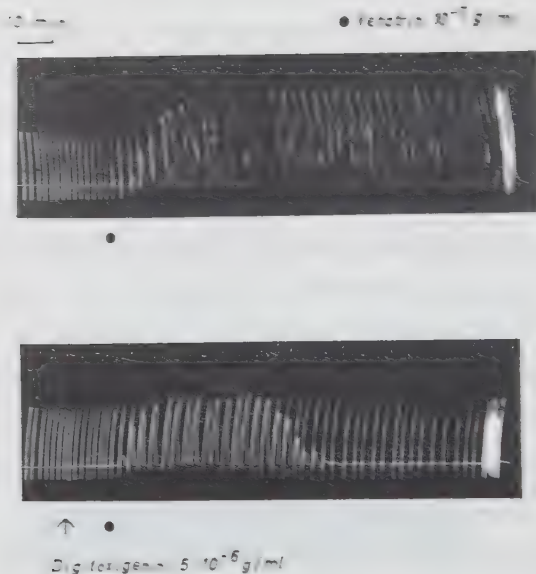


Abb. 2: Versuchsanordnung wie in Abb. 1. In der unteren Abbildung der Effekt einer Digoxigeninvorbehandlung, die die VR "herzglykosidartig" beeinflusst. Die obere Abbildung zeigt den Verschränkeffekt des Kontrollmuskels.

b) "Herzglykosidartige" Bisguanylhydrazone

Danach wurde die "herzglykosidartig" wirkende Substanz BG 60 untersucht [3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyl-diphenyl-bisguanylhydrazon-dinitrat]. Es wurden sieben Experimente bei einer Konzentration von 10^{-4} M durchgeführt. Eine Steigerung der einzelnen Muskelsuckung war bei dieser Konzentration angedeutet vorhanden. Das Auftreten der VR wurde in sechs Experimenten verhindert. In einem Versuch tauchte

Die M₂ nach dreimaligen Lötlern auf und verschwand dann wieder aus
 offener des Systems. In einem weiteren Versuch wurde die M₂ ge-
 rade auf und war auch nach M₂ wieder noch nicht verschwinden.
 In drei Versuchen wurde 30 bis 10⁻⁴ M in die voll entwickelte M₂ ge-
 geben, die danach schnell völlig unterdrückt wurde. Das gleiche er-
 gebnis war bei Diglyoxigenin 10⁻³ M zu beobachten. Da die Unter-
 scheidung zwischen "schichtartig" und "verglyoxidiert", die in
 vorliegender Untersuchung bedeutsam ist, bei dieser Versuchsanord-
 nung nicht zu treffen war, wurden die folgenden Versuche in dieser
 Richtung nicht unternommen. In sechs Experimenten bei einer Konzen-

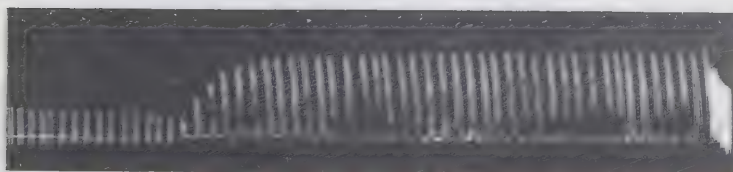
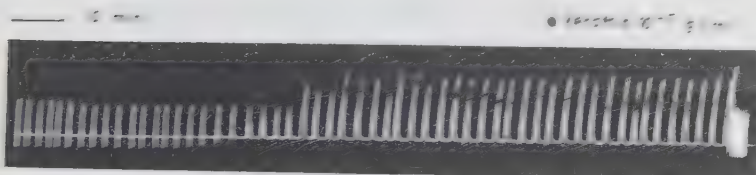


Abb. 1. Versuchsanordnung wie bei Abb. 1. Die starke Entwicklung zeigt
 die "verglyoxidierte" Beschaffenheit der M₂ wurde die auf das
 Herz "verglyoxidiert" wirkende Substanz 30 bis 10⁻⁴ M. Die weitere
 Entwicklung zeigt den Kontrollmangel.

tration von $5 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ wurde das Auftauchen einer VR in zwei Fällen verhindert. In den übrigen Versuchen tauchte die VR nur sehr gedämpft auf. Zwei von diesen Versuchen liefen 100 und 160 Minuten lang, wobei kein Rückgang der VR festgestellt werden konnte. Sechs Versuche wurden bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ durchgeführt, wobei zwei Versuche 100 Minuten, ein Versuch 135 und ein vierter 160 Minuten lang liefen. In keinem Fall konnte hier ein Abfall der VR festgestellt werden. Entsprechend diesen Ergebnissen zeigt BG 60 einen "chinidinartigen" VR-Antagonismus (s. Abb. 3). Drei Versuche bei einer Konzentration von $1,6 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ liefen 60, 120 und 160 Minuten lang, ohne daß ein innerhalb normaler Schwankungen sich befindender VR-Abfall zu einem völligen Verschwinden geführt hätte. Mit den Konzentrationen 10^{-5} m und $2 \cdot 10^{-6} \text{ m}$ wurden je vier Versuche durchgeführt. Bei den mit BG 60 10^{-5} m vorbehandelten Versuchen bestand nach 40 Minuten nur noch eine Dämpfung von 28 ± 13 . Die Konzentration $2 \cdot 10^{-6} \text{ m}$ erschien unwirksam.

Als weitere "herzglykosidartig" wirkende Verbindung prüften wir die Substanz BG 31 (Progesteronbisguanylhydrazon-dinitrat). Sie zeigte keinen Einfluß auf die Ausschlagshöhe der Einzelzuckung. Der Muskel verkürzte sich jedoch nach Zugabe von BG 31 10^{-4} m . Diese Veränderung bildete sich innerhalb von 10 Minuten wieder allmählich zurück. Auf die VR hatte BG 31 einen "chinidinartigen" Einfluß (s. Abb. 4). Die VR wurde in vier von sechs Experimenten durch die Vorbehandlung von 10^{-4} m verhindert. In den übrigen zwei Fällen tauchte die VR schwach auf, ohne danach abzufallen oder zu verschwinden. Gleichfalls sechs Experimente wurden bei der Konzentration $5 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ durchgeführt. Die VR tauchte lediglich gedämpft auf.

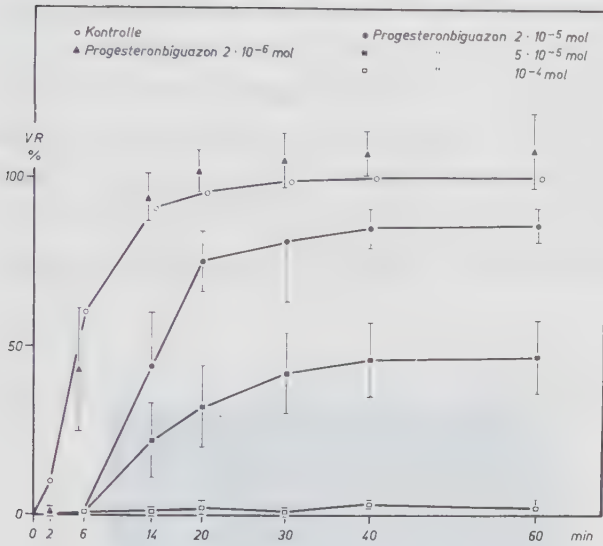


Abb.4: Auf der Ordinate ist die Ausschlagshöhe der VR in Prozent aufgetragen, auf der Abszisse die Zeit in Minuten. Die Abbildung zeigt die "chinidinartige" Dämpfung der VR durch die Vorbehandlung mit BG 31 (Progesteronbiguazon) bei verschiedener Konzentration. Bei der Kontrolle sind die Streuungen, die im Text angegeben sind, wegen der besseren Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet. Die Werte stellen $\bar{x} \pm s_x$ dar.

Ein "herzglykosidartiger" Antiveratrineffekt war in keinem Fall festzustellen. Mit Progesteronbiguazon bei der Konzentration $2 \cdot 10^{-5}$ m, 10^{-5} m und $2 \cdot 10^{-6}$ m wurden je vier Versuche ausgeführt. Die "chinidinartige" Veratrindämpfung war nur noch schwach zu sehen. Die Konzentration $2 \cdot 10^{-6}$ m zeigte keinen sichtbaren Effekt mehr.

BG 85 (p-Aceto-m-methyl-phenyl-acetonyl-äther-bisguanylhydrazon-dinitrat) ist ein Phenylätherderivat mit "herzglykosidartiger" Wir-

kung auf das Herz (28). Fünf Versuche wurden bei der Konzentration $9,5 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ durchgeführt. Es zeigte sich, daß BG 85 in dieser Konzentration die Ausschlagshöhe der Einzelzuckung um $21\% \pm 6$ erhöht. Das Auftauchen einer VR nach Veratrinzugabe wurde durch die Vorbehandlung in allen fünf Fällen vollständig verhindert. In den sieben Versuchen bei einer Konzentration von $3,8 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ war der Einfluß auf die Einzelzuckung nur noch angedeutet vorhanden. Die VR wurde in

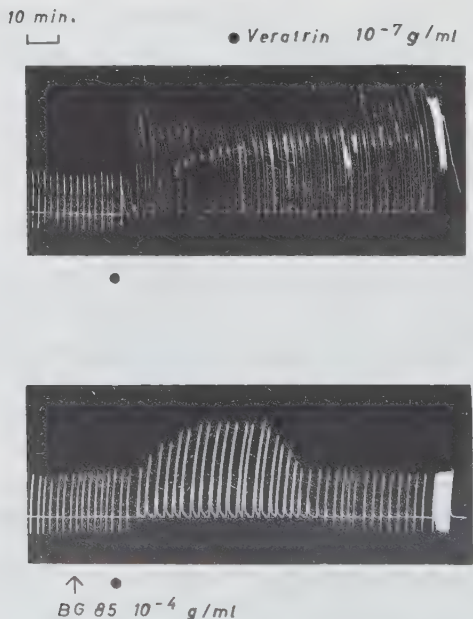


Abb.5: Versuchsanordnung wie bei Abb.1. Die untere Abbildung zeigt den "herzglykosidartigen" Antiveratrineffekt der am Herzen "herzglykosidartig" wirkenden Substanz BG 85. Die obere Abbildung zeigt den Kontrollmuskel.

einem Fall völlig unterdrückt, während sie in den übrigen typisch "herzglykosidartig" beeinflusst wurde (s. Abb. 5). In zwei Versuchen tauchte die VR nur schwach auf und war nach 60 Minuten verschwunden. In den anderen Versuchen konnte das deutliche Auftauchen der VR durch die Vorbehandlung ebenfalls nicht verhindert werden. Die VR fiel jedoch nach einer gewissen Zeit wieder ab, und die normale Zuckung wurde wiederhergestellt. Ebenso brachte eine Reizung von 1 Hz die VR nicht mehr summativ zum Vorschein. Den höchsten Ausschlag erreichte die VR im Durchschnitt nach 14 Minuten, wobei sie gegenüber den Kontrollen gedämpft war (s. Abb. 6). In sechs Versuchen

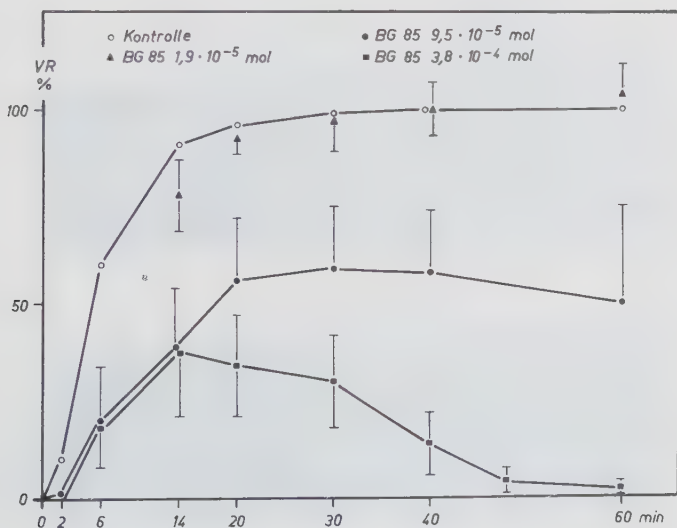


Abb. 6: Die Koordinateneinteilung entspricht Abb. 4. Beeinflussung der VR durch BG 85. Die Abbildung zeigt, daß nur bei höherer Konzentration der "herzglykosidartige" Antagonismus auftaucht, während bei niedrigerer Konzentration nur noch die dämpfende Wirkung zum Ausdruck kommt (angeg. $\bar{x} \pm s\bar{x}$).

bei einer Konzentration von $1,5 \cdot 10^{-4}$ m zeigten zwei den für die Herzglykoside typischen Verlauf der VR. In einem Fall verhinderte die Vorbehandlung das Auftauchen einer VR, während die übrigen lediglich eine Dämpfung bewirkten. Je vier Experimente wurden bei den Konzentrationen $9,5 \cdot 10^{-5}$ m; $3,8 \cdot 10^{-5}$ m und $1,9 \cdot 10^{-5}$ m durchgeführt. Die Wirkung auf die VR nahm mit fallender Konzentration immer mehr ab, und die "herzglykosidartige" Antiveratrinwirkung tauchte nicht mehr auf. Bei der Konzentration $1,9 \cdot 10^{-5}$ m war kein Effekt mehr zu beobachten (s. Abb. 7).

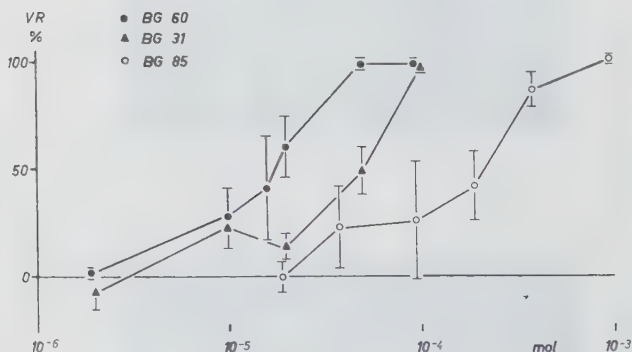


Abb. 7: Auf der Ordinate ist die Dämpfung der VR nach 40 Minuten in Prozent angegeben. Auf der Abszisse sind die Konzentrationen in mol logarithmisch aufgetragen. Die Abbildung zeigt die Konzentrations-Wirkungsbeziehungen der am Herzen "herzglykosidartig" wirkenden Bisguanilhydrazone BG 60, BG 31 und BG 85 (angeg. $\bar{x} \pm s\bar{x}$).

c) "Tyraminartige" Guanylhyazone und Tyramin

BG 81 (p-Aceto-phenyl-acetonyl-äther-bisguanylhyaazon-dinitrat) ist das im Ring nicht methylierte Homologe von BG 85 und wirkt "tyraminartig" (28). Bei der Konzentration $8,2 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ war in den vier durchgeführten Versuchen ein deutlicher Einfluß auf die Einzelzuckung festzustellen, der bei der Konzentration $3,3 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ schwächer vorhanden war. Es trat eine durchschnittliche Erhöhung des Ausschlags um $26 \pm 4 \%$ auf, während die Kontrollzuckungen keine Veränderungen aufwiesen. Das Auftauchen einer VR wurde bei dieser Konzentration in allen Versuchen verhindert, so auch in einem der acht

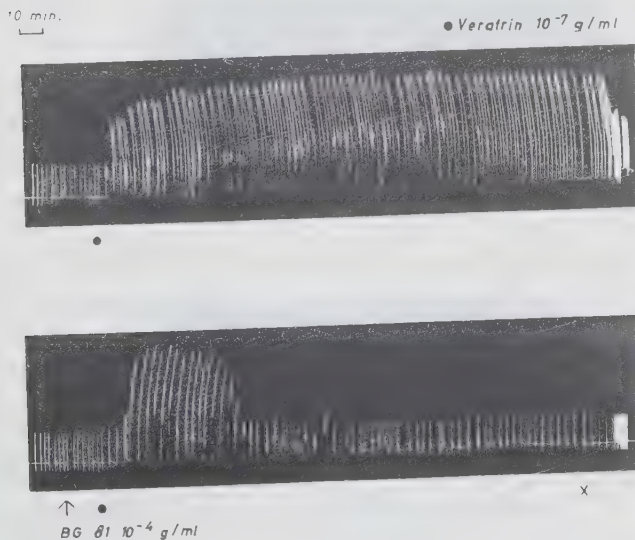


Abb.8: Versuchsanordnung wie bei Abb.1. Die untere Abbildung zeigt die "herzglykosidartige" Antiveratrinwirkung der "tyraminartig" wirkenden Substanz BG 81. Bei X wurde die Trommel 30 Minuten festgestellt. Die obere Abbildung zeigt den Kontrollmuskel.

Versuche bei der Konzentration $3,3 \cdot 10^{-4}$ m. In einem anderen Versuch tauchte die VR auf, wobei sich jedoch nach 70 Minuten nur ein schwacher Abfall der VR feststellen ließ. Die übrigen Versuche zeigten den typischen Verlauf der "herzglykosidartigen" Antiveratrinwirkung (s. Abb. 8). Die zunächst auftauchende VR erreichte den höchsten Ausschlag nach etwa 14 Minuten. Die normale Muskelzuckung war beobachtungsgemäß durchschnittlich nach 70 Minuten, spätestens jedoch nach 160 Minuten, wiederhergestellt. Vier Versuche wurden bei der gleichen Konzentration mit dem Reinalkaloid Veratridin (10^{-7} g/ml) durch-



Abb. 9: Versuchsanordnung wie bei Abb. 1. Die untere Abbildung zeigt die Unterdrückung des Veratrineffekts durch die Vorbehandlung mit MG 41. Die obere Abbildung zeigt den Kontrollmuskel.

geführt. Neben einer völligen Verhinderung der VR war auch hier der "herzglykosidartige" Veratrinantagonismus festzustellen. Die Konzentration $1,6 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ war bereits zu niedrig, um diese Art des Veratrinantagonismus zu bewirken. Bei der Konzentration $8,2 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ zeigten vier Versuche nur unwesentlich schwächere Effekte, während die Konzentration $3,3 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ unwirksam erschien.

Die indirekt sympathomimetisch wirkende Substanz MG 41 (p-HBM, Parahydroxybenzaldehydmonoguanylhydrazon-dinitrat) beeinflusste die VR "chinidinartig" (s. Abb. 9). Es wurden je vier Versuche bei den Konzentrationen 10^{-3} m , $4 \cdot 10^{-4} \text{ m}$, $2 \cdot 10^{-4} \text{ m}$, 10^{-4} m und $4 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ durchgeführt. Bei 10^{-3} m war auf die Einzelzuckung nur ein schwach steigernder Effekt zu vermerken. Das Auftauchen einer VR wurde bei 10^{-3} m zweimal, bei $4 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ einmal durch die Vorbehandlung verhindert. Auch bei den übrigen Konzentrationen war kein Hinweis auf einen "herzglykosidartigen" VR-Abfall zu beobachten. Die dämpfende Wirkung ließ mit fallender Konzentration nach und zeigte schließlich bei $4 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ praktisch keinen Effekt mehr.

Tyramin hatte in einer Konzentration von $3,6 \cdot 10^{-3} \text{ m}$ keinen Effekt auf die Einzelzuckung. Die VR wurde bei dieser Konzentration in den vier durchgeführten Versuchen völlig antagonisiert. Bei $1,8 \cdot 10^{-3} \text{ m}$ tauchte die VR in zwei von vier Experimenten auf. In drei von vier Versuchen bei der Konzentration $7,3 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ fiel die VR stark ab, so daß der Eindruck einer "herzglykosidartigen" Beeinflussung aufkommen konnte. Obwohl diese Versuche 90, 160 und 170 Minuten lang liefen, wurde die normale Muskelzuckung in keinem Fall wiederhergestellt. Dies entspricht also dem Veratrinantagonismus des Chinidins (s. Abb. 10). Es wurden noch je vier Versuche bei den

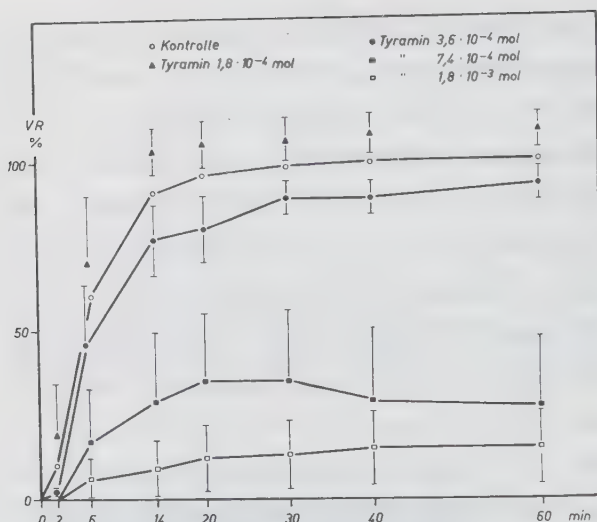


Abb.10: Die Koordinateneinteilung entspricht Abb.4. Die Abbildung zeigt die dosisabhängige "chinidinartige" Dämpfung der VR durch Tyramin. Die Werte stellen $\bar{x} \pm s\bar{x}$ dar.

Konzentrationen $3,6 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ und $1,8 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ durchgeführt, wobei der Einfluß auf die VR nachließ. Bei $1,8 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ ergab sich gegenüber den Kontrollen eine durchschnittliche geringe Steigerung der VR (s.Abb.11).

d) α, β -Angelikalakton und Coffein

α, β -Angelikalakton wurde ähnlich wie Digitoxigenin in einer 5%igen AthanolLösung bei einer Konzentration von 10^{-2} m gelöst und anschließend mit den Ionen der Bikarbonat-PufferLösung versetzt. Es hatte in den vier bei der Konzentration 10^{-3} m durchgeführten Versuchen keinen Einfluß auf die Einzelzuckung. Die VR kam in drei Fällen durch die Vorbehandlung nicht zum Vorschein. Bei den Konzentrationen $5,1 \cdot 10^{-4} \text{ m}$,

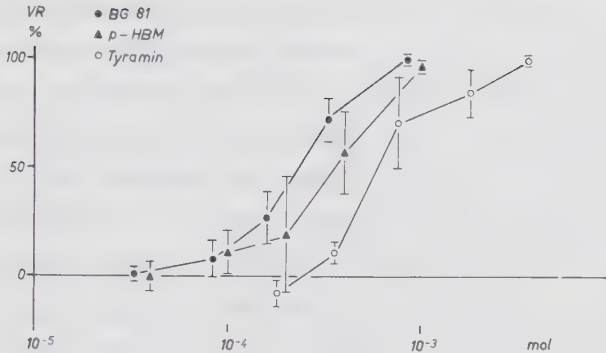


Abb. 11: Die Koordinateneinteilung entspricht Abb. 7. Die Abbildung zeigt die Konzentrations-Wirkungsbeziehungen der "tyraminartig" wirkenden Substanzen BG 81 und MG 41 (p-HBM) sowie von Tyramin (angeg. $\bar{x} \pm s\bar{x}$).

$2,6 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ und 10^{-4} m war lediglich ein "chinidinartiger" VR-Antagonismus zu sehen, der mit fallender Konzentration nachließ.

Coffein steigerte, entsprechend einem schon länger bekannten Effekt auf die Muskulatur (69), die Höhe der Einzelzuckung. Diese Wirkung trat bei den Konzentrationen $1,6 \cdot 10^{-3} \text{ m}$ und $3,2 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ auf und betrug bei der ersten $53 \pm 17 \%$. Auf die VR hatte Coffein in drei Versuchen bei einer Konzentration von $1,6 \cdot 10^{-3} \text{ m}$ und $1,6 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ sowie in zwei Versuchen bei einer Konzentration von $3,2 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ keinen Einfluß. Dies entspricht den Ergebnissen früherer Untersucher (76). Ob Coffein auf die VR einen fördernden Einfluß ausübt, wie es z.B. von T0 (76) beschrieben wird, konnte bei dieser Versuchsanordnung und der geringen Zahl an Experimenten nicht entschieden werden.

D. BESPRECHUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Die am Herzen "herzglykosidartig" wirkenden Substanzen BG 60 und BG 31 zeigten in dieser Untersuchung lediglich die unspezifische "chinidinartige" Antiveratrinwirkung. Auf Grund der uncharakteristischen Art dieses Veratrinantagonismus ist es denkbar, daß dieser den eigentlichen "herzglykosidartigen" Antagonismus überdecken könnte. Die ebenfalls "herzglykosidartig" wirkende Substanz BG 85 zeigt jedoch auch bei verhältnismäßig hoher Konzentration den für Herzglykoside typischen Effekt, wobei allerdings auch der dämpfende Anteil beträchtlich war. Die von ARORA (2) genannten Nebeneffekte der "herzglykosidartigen" VR-Beeinflussung wie die Initialbeschleunigung der VR-Entwicklung und die Unmöglichkeit, das Auftauchen der VR zu verhindern, waren mit BG 85 nicht zu sehen. Die Initialbeschleunigung konnte auch für die Vergleichssubstanzen Digitoxigenin und k-Strophanthin in der vorliegenden Untersuchung nur in geringem Maße bestätigt werden. Das Unvermögen der Herzglykosidvorbehandlung, das Auftauchen der VR zu verhindern, ist wahrscheinlich durch die schlechte Löslichkeit dieser Substanzen zu erklären, die höhere Konzentrationslösungen nicht erlauben. Im wesentlichen aber entsprach BG 85, nicht aber BG 60 und BG 31, in seinem Verhalten gegenüber der VR den von ARORA (2) und FLACKE (20) beschriebenen Herzglykosiden.

Die unsubstituierte "tyraminartig" wirkende Substanz BG 81 zeigt bemerkenswerterweise bei sehr hoher Konzentration ebenfalls den typischen "herzglykosidartigen" Antiveratrineffekt. Am Herzen konnte jedoch eine "herzglykosidartige" Wirkung auch bei diesen Konzentrationen für BG 81 nicht festgestellt werden (28). Der pharmakologische Wir-

kungsumschlag, den BG 81 durch die 3-Methyl-Substitution erfährt, läßt sich folglich nicht an dem Modell der VR demonstrieren. Die in dieser Arbeit verwandten Dosen der "herzglykosidartigen" Substanzen (BG 60, BG 31, BG 85) wirken alle am Herzen bereits toxisch. MG 41 und Tyramin wirken auf die VR nur noch "chinidinartig", so daß keine weitere genaue Aussage über den "herzglykosidartigen" VR-Antagonismus gemacht werden konnte. Immerhin muß konstatiert werden, daß eine nicht "herzglykosidartige" Substanz, nämlich BG 81, die VR typisch "herzglykosidartig" beeinflußt.

Es ist anzunehmen, daß dem "chinidinartigen" Veratrinantagonismus auf Grund der Unspezifität ein einfacher Verdrängungsmechanismus zugrunde liegt (27, 60). Der "herzglykosidartige" Veratrinantagonismus ist wohl nicht durch Diffusion bestimmt, da sich der Effekt unabhängig von der Dauer der Vorbehandlung zeigt (20). FLACKE (20) sah außerdem in der Antiveratrinwirkung der Herzglykoside eine Parallele zur aktionsabhängigen Wirkung am Herzen. Der Wirkungsmechanismus der "herzglykosidartigen" Veratrinantagonisten ist unbekannt.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkungen einiger herzwirksamer Guanylhydrazone sowie von Tyramin, α, β -Angelikalakton und Coffein auf die "Veratrine-Response" des Frosch-Sartoriusmuskels wurden untersucht. Von den drei herzoglykosidartig wirkenden Bisguanylhydrazonen zeigten BG 60 und BG 31 den unspezifischen Veratrinantagonismus des Chinidins. BG 85 hingegen beeinflusste die VR "herzoglykosidartig". Von den drei tyraminartig wirkenden Substanzen BG 81, MG 41 und Tyramin wirkten die letzten zwei "chinidinartig", während BG 81 trotz seiner tyraminartigen Wirkung die VR "herzoglykosidartig" beeinflusste. α, β -Angelikalakton wirkte "chinidinartig", und Coffein war unwirksam.

LITERATUR

- 1) AHMED, K. and J.J. LEWIS:
The influence of drugs which stimulate skeletal muscle and of their antagonist on flux of calcium, potassium, and sodium ions.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 136, 298-304 (1962)
- 2) ARORA, R.B.:
The antiveratrinic action of the cardiac glycosides and of bufotoxin. Studies on veratrum alkaloids.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 108, 26-32 (1953)
- 3) ARORA, R.B.:
The antiveratrinic action of cinchona alkaloids, cupreines, and synthetic anti-malarial drugs.
Indian J. Med. Res. 43, 311-320 (1955)
- 4) ARORA, R.B.:
Antiveratrinic action of rauwolfia serpentina alkaloids.
Arch. internat. pharmacodyn. therap. (Gand) 106, 28-36 (1956)
- 5) ARORA, R.B. and P.C. DANDIYA:
Antiveratrinic action of the chemical components of chloroquin and some other chlorine substituted compounds.
Indian J. Med. Res. 44, 237-244 (1956)
- 6) ARORA, R.B. and P.K. DAS:
Antiveratrinic activity of antiarrhythmic drugs.
Arch. internat. pharmacodyn. therap. (Gand) 107, 202-214 (1956)
- 7) ARORA, R.B., T.R. SESHADRI and N.R. KRISHNASWAMY:
Antiveratrinic activity of coumarin and its derivative compounds.
Arch. internat. pharmacodyn. therap. (Gand) 124, 150-158 (1960)
- 8) BACQ, Z.M. and G.L. BROWN:
Pharmacological experiments on mammalian voluntary muscle, in relation to the theory of chemical transmission.
J. Physiol. (Lond.) 89, 45-60 (1937)

- 9) BATRA, G.J. and R.B. ARORA:
Influence of variation in temperature on the developement
of veratrine response.
Indian J.Med.Res. 49, 1113-1117 (1961)
- 10) BEZOLD, A.v. und L. HIRT:
Über die physiologischen Wirkungen des essigsäuren Veratrin.
Unters.physiol. Labor Würzburg 1, 73-156 (1867)
- 11) BIBERFELD, J.:
Ergebnisse der experimentellen Toxikologie. Teil II: Orga-
nische Substanzen. A. Alkaloide.
Erg.Physiol. 17, 133-150 (1919)
- 12) BIEDERMANN, W.:
Beiträge zur allgemeinen Nerven- und Muskelphysiologie.
Fünfte Mitteilung. Über die Abhängigkeit des Muskelstromes
von lokalen chemischen Veränderungen der Muskelsubstanz.
S.ber.Akad.Wiss. Wien, Math.-naturw.Kl., Abt. III 81,
74-114 (1880)
- 13) BOEHM, R.:
Über die Wirkung des Veratrin und Protoveratrin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 71, 269-289 (1913)
- 14) BUCHANAN, F.:
The efficiency of the contraction of veratrinized muscle.
J.Physiol. (Lond.) 25, 137-156 (1899)
- 15) CARVALLO, J. et G. WEISS:
De l'action de la Vératrine.
J.physiol.path.gén., Paris 1, 1-10 (1899)
- 16) CHEN, K.K.:
The digitalis group.
Annual Rev.Physiol., Stanford Univ. 7, 677-706 (1945)
- 17) EHMER, A., K. JAHR, G. KUSCHINSKY, H. LÜLLMANN, H. REUTER und
U. WOLLERT:
Über die Herzglykosid-artige Wirkung von Progesteronbisgua-
nylhydrazon (Progesteronbiguazon).
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 248, 521-539 (1964)

- 18) EHMER, A., K. JAHR, G. KUSCHINSKY, H. LÜLLMANN, E. MUTSCHLER
und U. WOLLERT:
Über die Herzwirksamkeit einfacher Bisguanylhydrazone.
Arzneim.-Forsch. 12, 1273-1277 (1964)
- 19) EICHLER, W.:
Veratrinkontraktur und Endplattenrhythmik.
Zschr.Biol., (München) 99, 243-265 (1938)
- 20) FLACKE, W.:
The action of the erythrophleum alkaloids on the single
twitch and on the "veratrine response" of the sartorius
muscle of the frog. Studies on veratrum alkaloids.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 125, 49-54 (1959)
- 21) FICK, A. und R. BOEHM:
Über die Wirkung des Veratrins auf die Muskelfaser.
Verh.Phys.-Med.Ges. Würzburg 3, 198-210 (1872)
- 22) FLECKENSTEIN, A.:
Korreferat: Kaliumsensibilisatoren.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 212, 54-63 (1951)
- 23) FREY, E. und R. WEIGMANN:
Die Veratrinwirkung nach Anwendung von Curare, Azetylcholin,
Physostigmin, Prostigmin, Atrpoin, Chinin und Nikotin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 201, 1-12 (1943)
- 24) GARTEN, S.:
Über das elektromotorische Verhalten von Nerv und Muskel
nach Veratrinvergiftung.
Pflügers Arch.Physiol. 77, 505-520 (1899)
- 25) GASSER, H.S.:
Contractures of skeletal muscle.
Physiol.Rev., Baltimore 10, 35-109 (1930)
- 26) GORDON, H.T. and J.H. WELSH:
The role of ions in axon surface reactions to toxic
organic compounds.
J.Cellul.Comp.Physiol., Philadelphia 31, 395-419 (1948)
- 27) GRUPP, M.:
Die Beeinflussung der Veratrinkontraktion durch Atropin,

- Azetylcholin, Physostigmin und Prostigmin.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exper.Path. 212, 221-229 (1951)
- 28) HALBACH, R., G. KUSCHINSKY, E. MUTSCHLER und U. WOLLERT:
Über einen Unterschied in der Art der Herzwirksamkeit von
Mono- und Bisguanylhydrazonen.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exper.Path. 252, 387-398 (1966)
- 29) HARRIS, S.L. and F.C. UHLE:
4-substituted indoles as antagonists to 5-hydroxytryptamine
and to the veratrine response.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 128, 358-362 (1960)
- 30) HARVEY, A.M.:
The action of quinine on skeletal muscle.
J.Physiol. (Lond.) 95, 45-67 (1939)
- 31) HERR, F. and A. AKCASU:
Action of veratrine and membrane stabilizers on nerves.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 130, 328-333 (1960)
- 32) HOFFMANN, P.:
Über die Aktionsströme des mit Veratrin vergifteten Muskels.
Zschr.Biol., (München) 40, 55-80 (1912)
- 33) HOU, C.L.:
Über die Veränderung der Reizzeit-Spannungs-Kurve durch
Narkose, Kälte und Veratrin.
Pflügers Arch.Physiol. 226, 676-688 (1931)
- 34) JEGER, O. and V. PRELOG:
Steroid alkaloids: veratrum group.
The Alkaloids, ed. by R.H.F. Manske VII, 363-417 (1960)
- 35) KAHN, J.B. and G.H. ACHESON:
Effects of cardiac glycosides and other lactones and of
certain other compounds, on cation transfer in human
erythrocytes.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 115, 305-318 (1955)
- 36) KIEBEL, G. and A. SANDOW:
Effects of excitation-blocking drugs and sodium deficiency
on the veratrine electrical response.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 121, 199-209 (1957)

- 37) KODERA, Y. und E.Th. BRÜCKE:
Zur Kenntnis und Theorie der Veratrinvergiftung.
Pflügers Arch.Physiol. 220, 274-286 (1928)
- 38) KRAYER, O.:
Veratramine, an antagonist to the cardioaccelerator action
of epinephrine. Studies on veratrum alkaloids.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 96, 422-437 (1949)
- 39) KRAYER, O.:
A quantitative comparison of the antiaccelerator cardiac
action of veratramine, veratrosine, jervine, and pseudo-
jervine. Studies on veratrum alkaloids.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 98, 427-436 (1950)
- 40) KRAYER, O.:
The antiaccelerator cardiac action of quinine and quinidine.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 100, 146-150 (1950)
- 41) KRAYER, O. and G.H. ACHESON:
The pharmacology of the veratrum alkaloids.
Physiol.Rev., Baltimore 26, 383-446 (1946)
- 42) KRAYER, O. and J. FUENTES:
Changes of heart rate caused by direct cardiac action of
reserpine.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 123, 145-152 (1958)
- 43) KRAYER, O. and H.W. GEORGE:
The quinine-like effect of veratramine upon the single
twitch and upon the "veratrine-response" of the sartorius-
muscle of the frog. Studies on veratrum alkaloids.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 103, 249-258 (1951)
- 44) KRAYER, O., R.P. LINSTEAD, and D. TODD:
Pharmacology and chemistry of substances with cardiac
activity.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 77, 113-122 (1942)
- 45) KRAYER, O., C.F. UHLE, and P. OURISSON:
The antiaccelerator cardiac action of derivatives of
veratramine and jervine and of synthetic steroid secondary

alkalines obtained from pregnenolone and from sapogenine.
Studies on veratrum alkaloids.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 102, 261-266 (1951)

46) KUFFLER, S.W.:

Action of veratrine on nerve-muscle preparations.

J.Neurophysiol., Springfield 8, 113-122 (1945)

47) LAMM, G.:

Untersuchungen über die Wirkung des Veratrins auf den
quergestreiften Muskel.

Zschr.Biol., (München) 58, N.F.40, 37-54 (1912)

48) BRUNTON, L.T. and J.T.CASE:

Influence of heat and cold upon muscles poisoned by veratria.

J.Physiol. (Lond.) 4, 1-17 (1883)

49) LOCKE, F.S.:

On the action of ether on contracture and of positive
kathodic polarization of vertebrate voluntary muscle.

J.Exper.Med., (New York) 1, 630-636 (1896)

50) LOEWI, O. und J.SOLTI:

Über die Wirkung von Pilocarpin und Atropin auf den quer-
gestreiften Muskel.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exper.Path. 97, 272-284 (1933)

51) LORD, E.:

The use of range in place of standard deviation in the
t-test.

Biometrika, (Cambridge) 34, 41-67 (1947)

52) MALING, M.H. and O.KRAYER:

The action of the erythropleum alkaloids upon the isolated
mammalian heart.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 86, 66-78 (1946)

53) McLEAN, P.C. and A.B.HASTINGS:

A biological method for the estimation of calcium ion
concentration.

J.Biol.Chem. 107, 337-350 (1937)

- 54) MINES, G.R. and H. LANGLEY:
On the munchi arrow poison and strophanthin.
J.Physiol. (Lond.) 37, 37-49 (1908)
- 55) MOSTINSKY, B.:
Die Formgesetze der Veratrinkurve des Froschmuskels.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 51, 310-324 (1904)
- 56) MÜLLER, R.:
Untersuchungen über die Muskelkontraktion III. Über die
Zuckungsreihe des mit Veratrin vergifteten Muskels.
Pflügers Arch.Physiol. 125, 173-220 (1908)
- 57) MIYAKE, Y.:
Contribution to the study of veratrine contraction, with
special reference to the action of quinine.
Arb.Med.Univ.Okayama 6, 230-264 (1939)
- 58) MIYAKE, Y.:
Contribution to the study of veratrine contraction, with
special reference to the action of quinine.
Jap.J.Med.Sc.-Biophysics 6, 45 (1940)
- 59) NARAYANAN, C.R.:
Newer developments in the field of veratrum alkaloids.
Fortschr.Chem.org.Naturst. 20, 298-371 (1962)
- 60) NEUSCHLOSZ, S.M.:
Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den
Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur querge-
streifter Muskeln.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 24, 190-221 (1922)
- 61) OVEREND, W.:
Über den Einfluß des Curare und Veratrins auf die querge-
streifte Muskulatur.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 26, 1-21 (1889)
- 62) PREVOST, J.L.:
Recherches expérimentales relatives a l'action de la
veratrine.
Compt. rend.Soc.biol., Paris 18, 133-183 (1866)

- 63) QUERIDO, A.:
Action de la vératrine sur le tissu musculaire strié.
Arch.néerl.physiol. 12, 28-153 (1928)
- 64) RHODE, E.:
Fyridin, Chinolin, Chinin, Chininderivate.
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, herausgeg.von
A. HEFFTER, Springer Verlag Berlin 2, 1. Hälfte, 1-102 (1920)
- 65) RIESSER, O. und S.M. NEUSCHLOSZ:
Physiologische und kolloidchemische Untersuchungen über den
Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur querge-
streifter Muskeln. II Über die durch Nikotin und Kaliumsalze
ausgelöste Erregungskontraktur des Froschmuskels und über
die rezepptive Substanz Langleys.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 92, 254-272 (1922)
- 66) RIESSER, O. und F. RICHTER:
Weitere Beiträge zur Kenntnis der Erregungskontraktur des
Froschmuskels.
Pflügers Arch.Physiol. 267, 287-301 (1925)
- 67) RINGER, S.:
An experimental investigation showing that veratria is
siniiliar to lime salts in many respects as regards their
action on the ventricle, also showing that veratria and lime
salts are reciprocally antagonistic.
J.Physiol. (Lond.) 5, 352-358 (1886)
- 68) ROSENBLUTH, A., J.H. WILLS, and H. HOAGLAND:
The slow components of the electrogram of striated muscle.
Am.J.Physiol. 133, 724-751 (1941)
- 69) SANDOW, A.:
Excitation-contraction coupling in skeletal muscle.
Pharmacol.Rev., Baltimore 17, 265-345 (1965)
- 70) SANDOW, A. and G. KIEBEL:
Effects of eserine-veratrine interaction on mechanical
response of muscle.
Am.J.Physiol. 169, 649-653 (1952)

- 71) SANTESSON, C.G.:
Über den Einfluß einiger China Alkaloide auf die Leistungsfähigkeit des Kaltblütermuskels.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 30, 411-447 (1892)
- 72) SCHÜLLER, J. und F. ATHMER:
Über den Antagonismus der Lokalanästhetika gegenüber dem Veratrineffekt am Muskel.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 91, 125-129 (1921)
- 73) SHANES, A.M.:
Electrochemical aspects in excitable cells I. The resting cell and its alteration by extrinsic factors.
Pharmacol.Rev. Baltimore 10, 59-164 (1958)
- 74) SHARMA, V.K. and R.B. ARORA:
The antiveratrinic action of some local anaesthetics.
Arch.internat.pharmacodyn.thérp. (Gand) 14, 515-521 (1962)
- 75) STRAUB, R.:
Die Wirkungen von Veratridin und Ionen auf das Ruhepotential markhaltiger Nervenfasern des Frosches.
Helv.Physiol.Acta 14, 1-28 (1956)
- 76) TO, S.:
Über den Einfluß verschiedener Pharmaka auf die Muskelwirkung des Veratrins.
Acta Scholae med.Univ.Kioto 4, 31-55 (1921)
- 77) TSCHERNOWA, O. und C. RIESSER:
Über die Muskelwirkung des Kampfers; nach Versuchen an isolierten Froschgastrocnemius.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 99, 346-364 (1923)
- 78) UHLE, F.C., B.A. MITMAN, and C. KRAYER:
Synthetic esters of dimethylaminoethanol exhibiting positive inotropic cardiac activity.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 116, 444-449 (1956)
- 79) WILBRANDT, W., K. BRAUAND und F.N. WITT:
Die quantitative Abhängigkeit der Strophanthosidwirkung auf

das Froschherz von der Tätigkeit des Herzens und von der Glykosidkonzentration.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 219, 397-407 (1953)

80) WILLS, J.H.:

Studies on the mechanism of action of veratrine upon the neuromuscular system.

Fed.Proc. 6, 228 (1947)

81) WITT, P.N. and R. SWAINE:

Veratrine response and antiveratrinic action in frog sartorius muscle. Studies on veratrum alkaloids.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 120, 63-74 (1956)

82) WÖBBECKE, E.:

Über die Funktion des Veratrinmuskels bei wechselnder Belastung.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 71, 157-173 (1913)

LEBENS LAUF

Am 13. Oktober 1942 wurde ich, Hans Michael Jennewein, in Wiesbaden geboren. Meine Eltern sind der Kaufmann Josef Jennewein und seine Ehefrau Ilse, geb. Uttech. Ostern 1949 wurde ich in die Volksschule an der Bierstadter Straße in Wiesbaden eingeschult. Nach bestandener Aufnahmeprüfung absolvierte ich die Leibnizschule, ein Wiesbadener Gymnasium. Im Februar 1962 erhielt ich in der Leibnizschule das Reifezeugnis. Seit Mai 1962 studiere ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz Medizin. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im Mai 1963, die ärztliche Vorprüfung im August 1964. Im Frühjahr 1968 möchte ich das Staatsexamen an der Universität Mainz ablegen.

BAMBERGER FOTODRUCK · RUDOLF RODENBUSCH
8600 BAMBERG - Markusplatz 22 - Tel.: 0951/6 27 94